

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
4. April 2002 (04.04.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/26702 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07C 309/65,
311/08, 311/09, A61K 31/18, 31/255, A61P 25/28

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BAYER AKTIENGE-
SELLSCHAFT**; 51368 Leverkusen (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/10564

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ,
LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN,
MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN,
YU, ZA, ZW.

(22) Internationales Anmeldedatum:
13. September 2001 (13.09.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
100 47 486.1 26. September 2000 (26.09.2000) DE

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US*): **BAYER AKTIENGESELLSCHAFT** [DE/DE];
51368 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder* (*nur für US*): **HEIL, Markus**
[DE/DE]; Am weissen Stein 43 a, 42799 Leichlingen (DE).
MEIER, Heinrich [DE/DE]; Claudiusweg 3, 42115 Wup-
pertal (DE). **NAAB, Paul** [DE/DE]; Amalienstr. 9, 42287
Wuppertal (DE). **VOERSTE, Arnd** [DE/DE]; Salierring
33, 50677 Köln (DE). **DE VRY, Jean-Marie-Viktor**
[BE/DE]; Adelenhof 36, 51503 Rösrath (DE). **DEN-
ZER, Dirk** [DE/DE]; Sternstr. 35, 42719 Solingen (DE).
MAULER, Frank [DE/DE]; Stargarder Str. 8, 51491
Overath (DE). **LUSTIG, Klemens** [DE/DE]; Falkenberg
159, 42115 Wuppertal (DE). **LENFERS, Jan-Bernd**
[DE/DE]; Niederradenberg 22, 42327 Wuppertal (DE).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen
- insgesamt in elektronischer Form (mit Ausnahme des Kopf-
bogens); auf Antrag vom Internationalen Büro erhältlich

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: PHENOXYPHENYL ALKANE SULFONATES

(54) Bezeichnung: PHENOXYPHENYL ALKANSULFONATE

(57) Abstract: The invention relates to phenoxyphenyl alkane sulfonates of the formula (I), wherein A represents oxygen or NH, and R³ represents (C₄-C₇) alkyl that can be mono- or polysubstituted by fluorine or chlorine. The invention further relates to methods for producing the same, to the use of said sulfonates in the production of medicaments for the treatment and/or the prophylaxis of diseases, especially for treating pain conditions and neurodegenerative diseases.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft Phenoxyphenyl Alkansulfonate der Formel (i) (worin A Sauerstoff oder NH be-
deutet, und R³ (C₄-C₇)-Alkyl bedeutet, das ein- oder mehrfach durch Fluor oder Chlor substituiert sein kann), Verfahren zu ihrer
Herstellung, ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbeson-
dere zur Behandlung von Schmerzzuständen und neurodegenerativen Erkrankungen.

WO 02/26702 A1

28
28
56

29
29
58

Phenoxyphenyl Alkansulfonate

Die Erfindung betrifft neue Phenoxyphenyl Alkansulfonate, Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere zur Behandlung von Schmerzzuständen und neurodegenerativen Erkrankungen.

Unter den Inhaltsstoffen der Hanfpflanze (*Cannabis sativa*) ist der pharmakologisch wichtigste das Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC), welches die wesentlichen Effekte von Cannabis auf das menschliche zentrale Nervensystem (ZNS) hervorruft. Potentielle historische und kontemporäre therapeutische Anwendungen von Cannabis-Präparaten umfassen u.a. Analgesie, Emesis, Anorexie, Glaukom und Bewegungsstörungen.

Bislang wurden zwei Subtypen von Cannabinoid-Rezeptoren und eine Spleiß-Variante identifiziert. CB1- und CB2-Rezeptoren besitzen sieben Transmembranregionen und gehören zur Familie der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren. Der CB1-Rezeptor und die Spleiß-Variante CB1a sind überwiegend im Zentralen Nervensystem lokalisiert. Der CB2-Rezeptor wurde überwiegend im peripheren Gewebe, insbesondere in Leukozyten, Milz und Makrophagen gefunden.

Mehrere Strukturklassen von Cannabinoid-Rezeptor-Agonisten sind bisher bekannt: klassische Cannabinoide, wie beispielsweise Δ^9 -THC, nichtklassische Cannabinoide, wie beispielsweise Aminoalkylindole, und Eicosanoide. Zu den letzteren gehört der endogene CB1-Rezeptor-Agonist Anandamid.

In WO-A-98/37061, WO-A-00/10967 und WO-A-00/10968 werden bestimmte Aryloxyphenyl Alkansulfonate als Cannabinoid-Rezeptor-Agonisten zur Behandlung von neurodegenerativen Erkrankungen beschrieben.

Das US-A-3,462,473, *Biochem. Pharmacol.* 1972, 21, 1127-1134, *Fed. Proc. Fed. Amer. Soc. Exp. Biol.* 1971, 30, 841-847 und *J. Pharm. Sci.* 1973, 62, 1780-1784 offenbaren bestimmte p-Phenoxyphenyl Alkansulfonate und deren hypocholesterinämische bzw. hypolipidämische Wirkung.

5

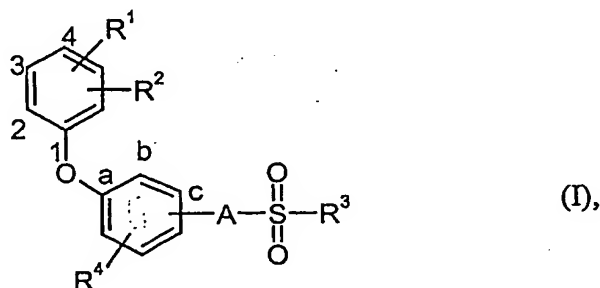
Außerdem sind bestimmte Phenoxyphenyl Alkansulfonate und ihre Verwendung als Herbizide (1), antimikrobielle Mittel (2), Gleitmittel (3), Sensibilisatoren für Thermo-Papier (4) und synthetische Zwischenprodukte (5) bekannt: (1) EP-A-0 023 725; US-A-3,929,903; US-A-4,415,354; *Chem. Abstr.* 1979, 91, 175034 (JP-A-54066631); *Chem. Abstr.* 1981, 94, 156552 (JP-A-55154953); *Chem. Abstr.* 1981, 95, 168773 (JP-A-56046859); *Chem. Abstr.* 1981, 95, 168789 (JP-A-56079665); *Chem. Abstr.* 1989, 111, 2678 (JP-A-63104903); (2) DE-A-14 93 776; DE-A-21 31 754; US-A-3,629,477; US-A-3,772,445; US-A-3,850,972; CH-B-450 347; CH-B-459 656; *Chem. Abstr.* 1975, 83, 72725 (JP-B-50003375); (3) US-A-3,346,612; (4) US-A-4,837,197; (5) *Chem. Abstr.* 1997, 127, 26629 (JP-A-09087210); *Tetrahedr.* 1990, 46, 4161-4164, *J. Am. Chem. Soc.* 1998, 39, 435-436.

20

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es Cannabinoid-Rezeptor-Agonisten mit verbesserter Wirkung bereitzustellen.

Diese Aufgabe wird durch die erfindungsgemäßen, neuen Verbindungen gelöst.

Die vorliegende Erfindung betrifft daher neue Verbindungen der allgemeinen Formel (I),



25

worin

- R¹ Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cyano oder Nitro bedeutet,
- 5 R² Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cyano oder Nitro bedeutet,
- R³ (C₄-C₇)-Alkyl bedeutet, das ein- oder mehrfach durch Fluor oder Chlor substituiert sein kann,
- 10 R⁴ Wasserstoff oder Halogen bedeutet, und
- A Sauerstoff oder NH bedeutet.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in stereoisomeren Formen, die sich
15 entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren oder deren jeweiligen Mischungen. Diese Mischungen der Enantiomere und Diastereomere lassen sich in bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen.

20

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in Form ihrer Salze vorliegen. Im Allgemeinen seien hier Salze mit organischen oder anorganischen Basen oder Säuren genannt.

25 Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden physiologisch unbedenkliche Salze bevorzugt. Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen können Salze der erfindungsgemäßen Stoffe mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren sein. Besonders bevorzugt sind z.B. Salze mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essig-
30

säure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoesäure.

5 Physiologisch unbedenkliche Salze können ebenso Metall- oder Ammoniumsalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sein. Besonders bevorzugt sind z.B. Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Calciumsalze, sowie Ammoniumsalze, die abgeleitet sind von Ammoniak, oder organischen Aminen, wie beispielsweise Ethylamin, Di- bzw. Triethylamin, Di- bzw. Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Arginin, Lysin, Ethylendiamin oder 2-Phenylethylamin.

10

Zur vorliegenden Erfindung gehören auch Ammoniumverbindungen, die durch Überführung der freien Amine mittels Alkylierung hergestellt werden können.

15 Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten im Allgemeinen die folgende Bedeutung:

(C₁-C₄)-Alkyl steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, i-Butyl, s-Butyl und t-Butyl.

20

(C₄-C₇)-Alkyl steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 4 bis 7 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: n-Butyl, i-Butyl, s-Butyl, t-Butyl, i-Pentyl, n-Pentyl, Hexyl, oder Heptyl. Bevorzugt sind n-Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl.

25

Halogen schließt im Rahmen der Erfindung Fluor, Chlor, Brom und Iod ein. Bevorzugt sind Chlor oder Fluor.

30

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

in welcher

- R^1 Wasserstoff, Fluor, Chlor, Methyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cyano oder Nitro bedeutet,
- 5 R^2 Fluor, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cyano oder Nitro bedeutet,
- R^3 n-Butyl, n-Pentyl, 4,4,4-Trifluorbut-1-yl oder 5,5,5-Trifluorpent-1-yl bedeutet,
- 10 R^4 Wasserstoff bedeutet, und
- A Sauerstoff bedeutet.

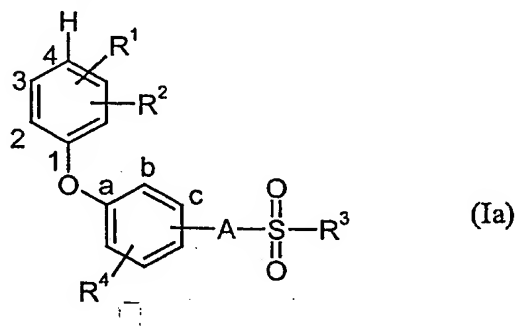
Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

15 in welcher

R^1, R^2, R^3, R^4 und A die oben angegebene Bedeutung haben, und

20 ein Wasserstoffatom in Position 4 des mit R^1 und R^2 substituierten Phenylrings steht.

Dies kann durch folgendes Formelschema verdeutlicht werden:



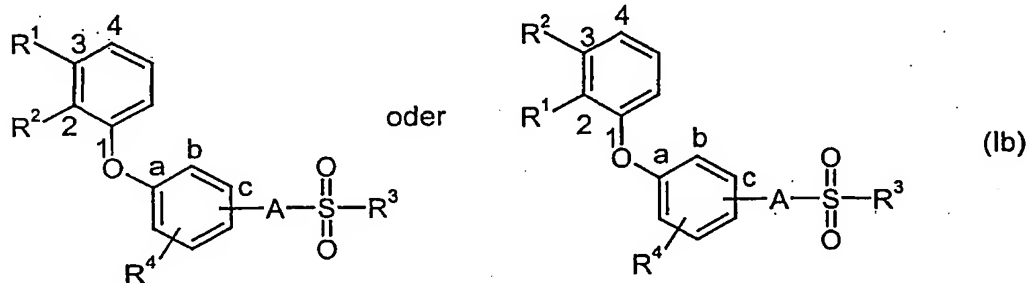
25 Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

in welcher

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und A die oben angegebene Bedeutung haben, und

5 R^1 und R^2 die Positionen 2 und 3 des Phenylrings besetzen.

Die Positionen von R^1 und R^2 am Phenylring können durch folgendes Formelschema verdeutlicht werden:



Ebenso ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

in welcher

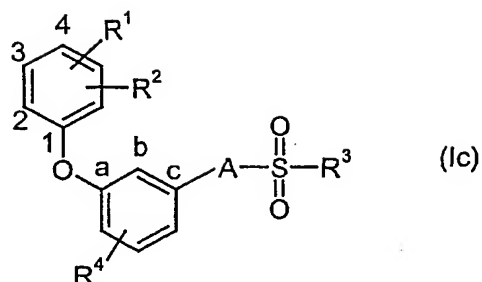
15

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und A die oben angegebene Bedeutung haben, und

A in Position c des Benzolrests steht.

20

Die Position von A am Benzolrest kann durch folgendes Formelschema verdeutlicht werden:



Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

5 in welcher

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und A die oben angegebene Bedeutung haben,

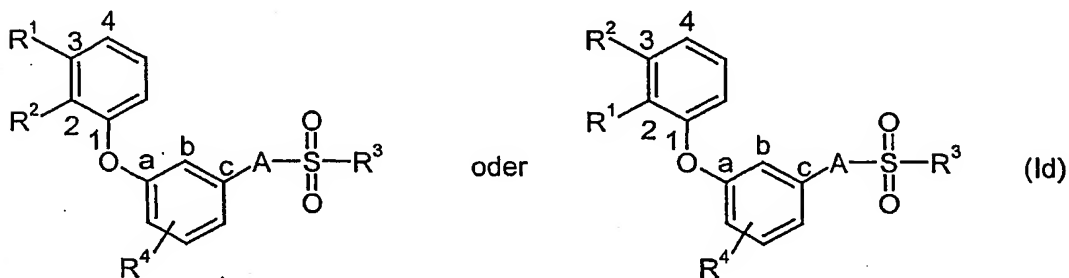
R^1 und R^2 die Positionen 2 und 3 des Phenylrings besetzen, und

10

A in Position c des Benzolrests steht.

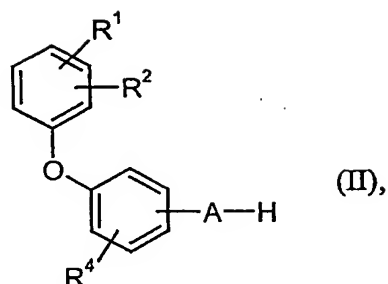
Die Positionen von R^1 , R^2 und A können durch folgendes Formelschema verdeutlicht werden:

15



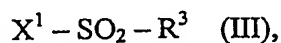
Außerdem wurde ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gefunden, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel (II)

20



in welcher R^1 , R^2 , R^4 und A die oben angegebene Bedeutung haben,

- 5 in einem inerten Lösemittel in Gegenwart einer geeigneten Base und gegebenenfalls in Gegenwart eines Phasentransfer-Katalysators mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (III)



10

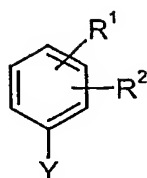
in welcher

X^1 für eine geeignete Abgangsgruppe steht, und

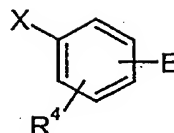
- 15 R^3 die oben angegebene Bedeutung hat,

umsetzt.

- 20 Die Verbindungen der allgemeinen Formel (II) sind neu und können in Analogie zu allgemein bekannten Verfahren dadurch hergestellt werden, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel (IV) mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (V)



(IV)



(V),

in welchen

5 R^1 , R^2 und R^4 die oben angegebene Bedeutung haben,

a) Y für eine Hydroxy-Gruppe und X für eine geeignete Abgangsgruppe

oder umgekehrt

10

b) Y für eine geeignete Abgangsgruppe und X für eine Hydroxy-Gruppe,

und

15 E für eine Nitro-Gruppe oder eine Gruppe der Formel $-O-R^5$ steht,

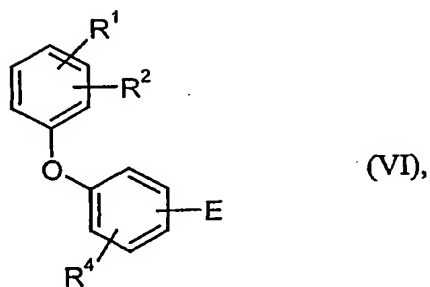
worin

R^5 für eine geeignete Hydroxy-Schutzgruppe steht,

20

in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer geeigneten Base und gegebenenfalls in Gegenwart einer Kupfer(I)- oder Kupfer(II)-Verbindung zunächst zu einer Verbindung der allgemeinen Formel (VI)

- 10 -

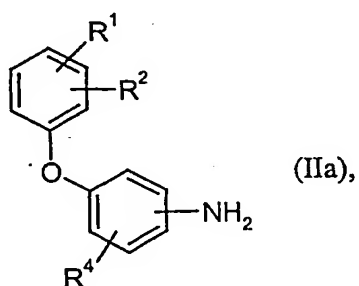


in welcher R¹, R², R⁴ und E die oben angegebene Bedeutung haben,

5 umgesetzt,

und

[A] diese dann im Fall, dass E für eine Nitro-Gruppe steht, unter geeigneten
10 Bedingungen nach üblichen Methoden zu einer Verbindung der allgemeinen
Formel (IIa)



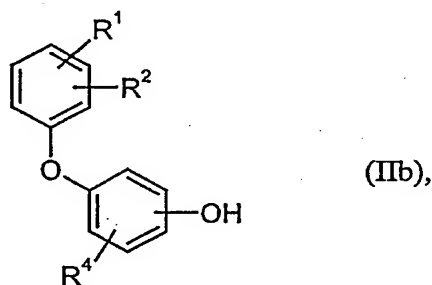
15 in welcher R¹, R² und R⁴ die oben angegebene Bedeutung haben,

reduziert,

oder

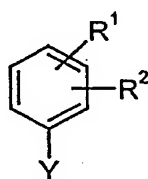
20

[B] im Fall, dass E für eine Gruppe der Formel $-O-R^5$ steht, die Schutzgruppe R^5 unter geeigneten Bedingungen nach üblichen Methoden unter Freisetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel (IIb)

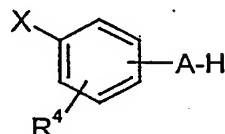


in welcher R^1 , R^2 und R^4 die oben angegebene Bedeutung haben,
entfernt.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (II) können auch hergestellt werden, indem man eine Verbindung der allgemeinen Formel (IV) mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (VII)



(IV)



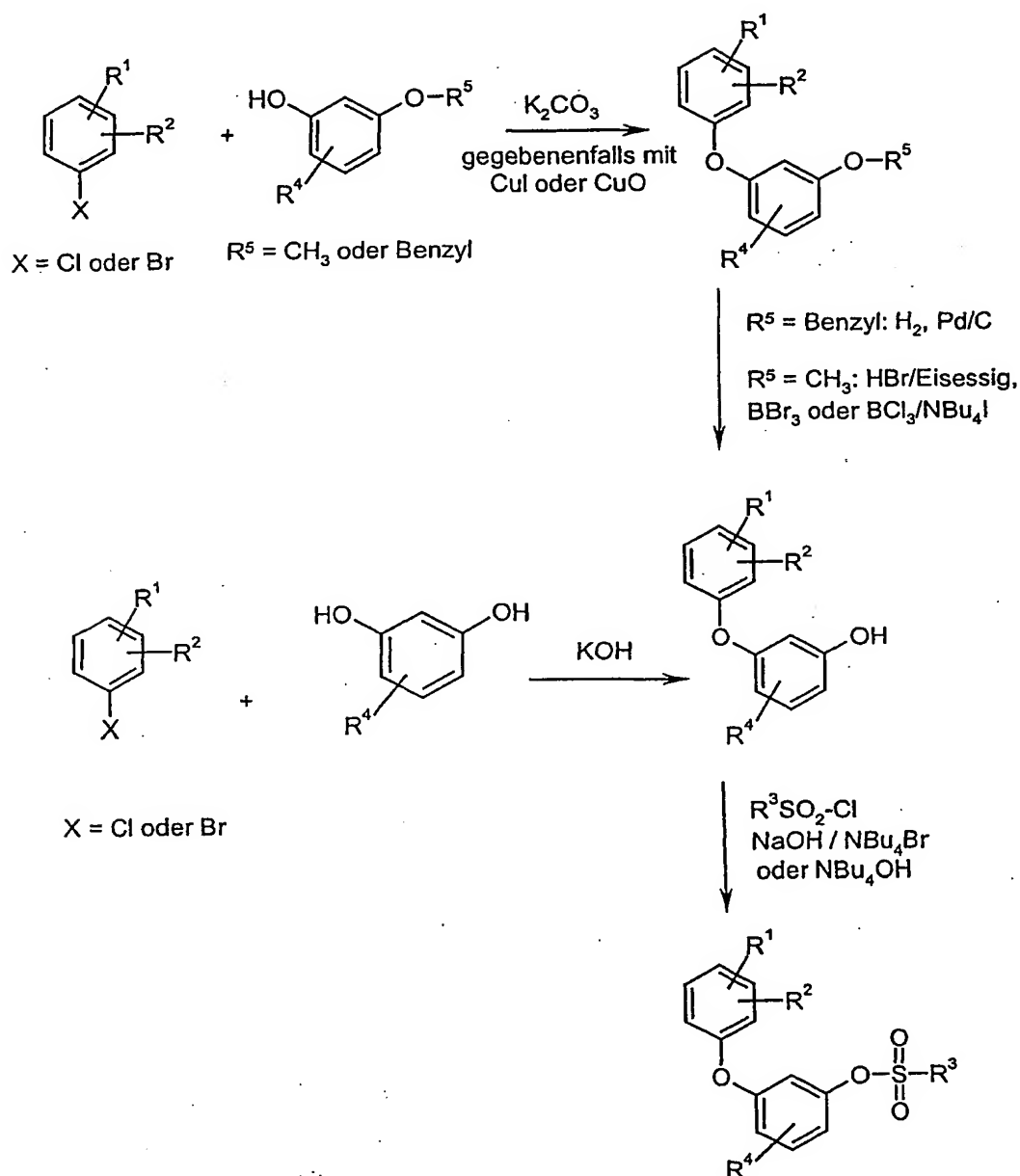
(VII)

in welchen

R^1 , R^2 , R^4 , A, X und Y die oben angegebene Bedeutung haben,

in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer geeigneten Base und gegebenenfalls in Gegenwart einer Kupfer(I)- oder Kupfer(II)-Verbindung umgesetzt.

Die erfindungsgemäßen Verfahren können durch das folgende Formelschema beispielhaft erläutert werden:



Inerte Lösungsmittel im Sinne der Erfindung sind solche Lösungsmittel, die sich unter den gewählten Reaktionsbedingungen nicht oder nur unwesentlich verändern.

Für das Verfahren (II) + (III) \rightarrow (I) geeignete, inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Ether, wie z.B. Diethylether, Glykolmono- oder -dimethylether, Dioxan oder Tetrahydrofuran, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Cyclohexan oder Erdölfraktionen oder Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, oder Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Hexamethylphosphorsäuretriamid, Ethylacetat, Pyridin, Triethylamin oder Picolin. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel, gegebenenfalls auch mit Wasser, zu verwenden. Besonders bevorzugt sind Methylenchlorid, Methylenchlorid/Wasser, Tetrahydrofuran, Dioxan und Dioxan/Wasser.

10

Als Basen eignen sich für Reaktion (II) + (III) \rightarrow (I) organische Amine, insbesondere Tri-(C₁-C₆)-alkylamine wie beispielsweise Triethylamin oder Diisopropylethylamin, oder Hetero-cyclen wie Pyridin, Methylpiperidin, Piperidin oder N-Methylmorpholin, Alkali- bzw. Erdalkalimetallhydroxide oder -Carbonate, wie beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat oder Alkoholate, wie beispielsweise Natrium-methanolat oder Natriumethanolat. Bevorzugt sind Triethylamin, Pyridin und Natriumhydroxid.

15

Die Basen werden im allgemeinen in einer Menge von 0,1 Mol bis 5 Mol, bevorzugt von 1 Mol bis 3 Mol jeweils bezogen auf 1 Mol der Verbindungen der allgemeinen Formel (II) eingesetzt.

20

Das Verfahren (II) + (III) \rightarrow (I) kann gegebenenfalls auch in Gegenwart eines Phasentransferkatalysators durchgeführt werden. Als Phasentransferkatalysator eignen sich z.B. quartäre Ammoniumsalze, bevorzugt Tetrabutylammoniumbromid.

25

Als Abgangsgruppe X¹ eignet sich beispielsweise Halogen, vorzugsweise Chlor.

Die Umsetzungen können bei Normaldruck, aber auch bei erhöhtem oder erniedrigtem Druck (z.B. 0,5 bis 3 bar) durchgeführt werden. Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

30

Das Verfahren (II) + (III) \rightarrow (I) wird in einem Temperaturbereich von 0°C bis 100°C, vorzugsweise bei 0°C bis 30°C durchgeführt.

5 Als geeignete, inerte Lösungsmittel für die Verfahren (IV) + (V) \rightarrow (VI) und (IV) + (VII) \rightarrow (II) haben sich beispielsweise die folgenden erwiesen: organische Lösemittel wie Ether, wie z.B. Diethylether, Glykolmono- oder -dimethylether, Dioxan oder Tetrahydrofuran, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Cyclohexan oder Erdölfractionen oder Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Chloro-
10 form, Tetrachlorkohlenstoff, oder Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, N-Methylpyrrolidon, Hexamethylphosphorsäuretriamid, Ethylacetat, Pyridin, Triethylamin oder Picolin. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel, gegebenenfalls auch mit Wasser, zu verwenden. Besonders bevorzugt sind Pyridin, N-Methyl-pyrrolidon, Dimethylformamid und Dimethylsulfoxid.

15 Die Verfahren (IV) + (V) \rightarrow (VI) und (IV) + (VII) \rightarrow (II) können gegebenenfalls auch in Gegenwart einer Kupfer(I)- oder Kupfer(II)-Verbindung durchgeführt werden. Bevorzugt sind Kupfer(I)-iodid und Kupfer(II)-oxid.

20 Als Basen eignen sich für die Verfahren (IV) + (V) \rightarrow (VI) und (IV) + (VII) \rightarrow (II) Alkalimetallcarbonate und -hydrogencarbonate, insbesondere Natrium- und Kaliumcarbonat, Alkalimetallhydroxide, insbesondere Natriumhydroxid, oder organische Amine, insbesondere Tri-(C₁-C₆)-alkylamine, wie beispielsweise Triethylamin. Besonders bevorzugt sind Kaliumhydroxid, Natriumhydroxid und
25 Kaliumcarbonat.

Die Basen werden im allgemeinen in einer Menge von 0,1 Mol bis 5 Mol, bevorzugt von 1 Mol bis 3 Mol jeweils bezogen auf 1 Mol der Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) bzw. (V) eingesetzt.

Als Abgangsgruppe X beim Verfahren (IV) + (V) \rightarrow (VI) Variante a) bzw. Y beim Verfahren (IV) + (V) \rightarrow (VI) Variante b) eignet sich beispielsweise Halogen oder eine Sulfonyl-Gruppe wie beispielsweise Triflat. Bevorzugt sind Fluor, Chlor oder Brom.

5

Die Umsetzungen können bei Normaldruck, aber auch bei erhöhtem oder erniedrigtem Druck (z.B. 0,5 bis 5 bar) durchgeführt werden. Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

- 10 Die Reaktionen werden in einem Temperaturbereich von 20°C bis 200°C, vorzugsweise bei 100°C bis 160°C durchgeführt.

Methoden zur Reduktion einer aromatischen Nitro-Gruppe für den Verfahrensschritt (VI) \rightarrow (IIa) sind bekannt (z.B. R. C. Larock, "Comprehensive Organic Transformations", New York, 1989, S. 411- 415 und die dort zitierte Literatur).

15

Die Einführung von Hydroxyschutzgruppen sowie Methoden zu deren Abspaltung sind bekannt (z.B. T.W. Greene, P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 2nd Ed., New York, 1991 und die dort zitierte Literatur; *J.Org. Chem.* 1999, 64, 9719-9721).

20

Als Schutzgruppe R⁵ bei der Reaktionssequenz (IV) + (V) \rightarrow (VI) \rightarrow (IIb) eignen sich beispielsweise Methyl, Benzyl, Allyl, Methoxymethyl, 2-Trimethylsilyl-ethoxymethyl oder Trimethylsilyl. Bevorzugt sind Methyl und Benzyl.

25

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (III) sind kommerziell erhältlich, literaturbekannt oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren synthetisiert werden (vgl. z.B. *J. Chem. Soc. C* 1968, 1265; *Chem. Ber.* 1967, 100, 1696; fluorierte Alkylsulfonsäurechloride können z.B. erhalten werden nach WO-A-98/37061 oder DE-A-19 422 64).

30

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (IV), (V) und (VII) sind bekannt oder nach bekannten Verfahren herstellbar.

5 Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (IV) und (V) sind kommerziell erhältlich, literaturbekannt oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren hergestellt werden (vgl. z.B. J. March, "Advanced Organic Chemistry", 4th Ed., Wiley, 1992, Seite 531-534 und 1295 bzw. die dort zitierte Literatur; *Synthesis* 1990, 1145-1147).

10 Überraschenderweise zeigen die erfindungsgemäßen Verbindungen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkspektrum.

Sie zeichnen sich als hochwirksame Cannabinoid-Rezeptor-Agonisten mit hoher metabolischer Stabilität und hoher oraler Bioverfügbarkeit aus. Somit eignen sie sich
15 besonders zur oralen Therapie.

Sie können allein oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln eingesetzt werden zur Prophylaxe und Behandlung von akuten und/oder chronischen Schmerzen (für eine Klassifizierung siehe "Classification of Chronic Pain, Descriptions of Chronic Pain
20 Syndromes and Definitions of Pain Terms", 2. Aufl., Meskey und Begduk, Hrsg.; IASP-Press, Seattle, 1994) sowie neurodegenerativen Erkrankungen, insbesondere zur Behandlung von Krebs-induzierten Schmerzen und chronischen neuropathischen Schmerzen, wie zum Beispiel, bei diabetischer Neuropathie, postherpetischer Neuralgie, peripheren Nervenbeschädigungen, zentralem Schmerz (beispielsweise als
25 Folge von cerebraler Ischämie) und trigeminaler Neuralgie, und anderen chronischen Schmerzen, wie zum Beispiel Lumbago, Rückenschmerz (low back pain) oder rheumatischen Schmerzen. Daneben eignen sich diese Substanzen auch zur Therapie von primär akuten Schmerzen jeglicher Genese und von daraus resultierenden sekundären Schmerzzuständen, sowie zur Therapie chronifizierter, ehemals akuter
30 Schmerzzustände.

Zur Kombination mit den erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von akuten und/oder chronischen Schmerzen eignen sich beispielsweise Opiate, z.B. Tramadol, Morphin, Dihydrocodein, Dextropropoxyphen, Tricyclische Antidepressiva, z.B. Amitriptylin, Anticonvulsiva, z.B. Carbamazepin, Gabapentin, Nicht-steroidale
5 Entzündungshemmer (NSAIDs), z.B. Aspirin, Ibuprofen, Naproxen, einschließlich COX-2-Inhibitoren, z.B. Rofecoxib, Celecoxib.

Gleichfalls eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen auch zur Therapie von primären und/oder sekundären krankhaften Zuständen des Gehirnes, beispielsweise
10 während oder nach cerebralen Vasospasmen, Migräne, Spastizität, Hypoxie und/oder Anoxie nicht vorher genannter Genese, perinataler Asphyxie, Autoimmunerkrankungen, Stoffwechsel- und Organerkrankungen, die mit einer Schädigung des Gehirnes einhergehen können sowie Schädigungen des Gehirnes infolge primärer Gehirn-
erkrankungen beispielsweise Krampfleiden und athero- und/oder arteriosklerotischer
15 Veränderungen. Zur Behandlung chronischer oder psychiatrischer Leiden wie beispielsweise Depression, Magengeschwüren, neurodegenerativer Erkrankungen wie beispielsweise Alzheimerscher, Parkinsonscher oder Huntingtonscher Krankheit, Multipler Sklerose, amyotrophischer Lateralsklerose (ALS), Neurodegeneration durch
akute und/oder chronische, virale oder bakterielle Infektionen und Multiinfarktdemenz
20 sind die erfindungsgemäßen Verbindungen ebenfalls geeignet.

Darüber hinaus können sie in Arzneimitteln eingesetzt werden zur Behandlung von Emesis, Übelkeit, Glaukom, Asthma, Anorexie, Konvulsionen, Rheuma, Sedation und
Bewegungsstörungen.

25 Die erfindungsgemäßen Substanzen eignen sich auch zur Behandlung von Erkrankungen, die durch bakterielle und/oder virale Infektion verursacht werden, die auf direkte und/oder indirekte Veränderungen des Immunsystems bzw. auf Fehlsteuerungen unter Mitwirkung des Immunsystems beruhen, wie z.B. bei lokalen oder
30 systemischen Autoimmunerkrankungen (z.B. Lupus erythematosus in allen seinen Varianten), entzündlichen und/oder autoimmunologisch bedingten Erkrankungen der

Gelenke (z.B. primär chronische Polyarthritis, traumatisch bedingten Entzündungen), entzündlichen und/oder autoimmunologisch bedingten Erkrankungen des Knochen- und Muskelapparates, entzündlichen und/oder autoimmunologisch bedingten krankhaften Prozessen der inneren Organe (z.B. Morbus Crohn, ulcerative Colitis, 5 Glomerulonephritis) und der äußeren Organe (z.B. allergische Reaktionen durch aerogene Aufnahme von Antigenen) und des zentralen Nervensystems (z.B. Multiple Sklerose, Morbus Alzheimer, psychiatrische Erkrankungen) sowie der Sinnesorgane, primären und/oder sekundären und/oder autoimmunologischen Erkrankungen des blutbildenden Systems und des Immunsystems (z.B. Abstoßungsreaktionen, AIDS) 10 selbst, sowie bei Hauterkrankungen entzündlicher und/oder immunologischer Genese bei Mensch und Tier. Ferner wirken diese Substanzen bei den indirekten Symptomen dieser Erkrankungen wie z.B. Schmerz.

Bevorzugt ist ihre Verwendung zur Behandlung von Schmerz, Spastizität, cerebralen 15 Ischämien und Schädel/Hirn-Trauma.

Die in vitro-Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen an Cannabinoid-Rezeptoren kann mit folgenden biologischen Assays gezeigt werden:

1. Ratten-CB1-Luciferase Reportergen Test

Stammkulturen einer Ratten-CHOCB1 Reporter-Zelllinie wurden nach der in der WO-A-98/37061, S.55f. beschriebenen Methode hergestellt.

5

Für das Substanz-Screening wurde das folgende Testprotokoll verwendet: Die Stammkulturen wurden in 50 % Dulbecco's modifiziertem Eagle Medium / 50 % F-12 (DMEM/F12) mit 10 % FCS bei 37°C unter 10 % CO₂ gezüchtet und jeweils nach 2 bis 3 Tagen 1:10 gesplittet. Testkulturen wurden mit 5000 Zellen pro Napf in 96-well
10 Platten ausgesät und 70 Stunden bei 37°C angezogen. Dann wurden die Kulturen vorsichtig mit Phosphat-gepufferter Saline gewaschen und mit serumfreiem Ultra-CHO Medium (Bio-Whittaker) rekonstituiert. Die in DMSO gelösten Substanzen wurden 1 x in Medium verdünnt und zu den Testkulturen pipettiert (maximale DMSO-Endkonzentration im Testansatz: 0,5 %). 20 Minuten später wurde Forskolin zugegeben
15 und die Kulturen anschließend 3 Stunden im Brutschrank bei 37°C inkubiert. Danach wurden die Überstände entfernt und die Zellen durch Zugabe von 25 µl Lysereagens (25 mM Triphosphat, pH 7,8 mit 2mM DTT, 10 % Glycerin, 3 % TritonX100) lysiert. Direkt danach wurde Luciferase Substrat Lösung (2,5mM ATP, 0,5 mM Luciferin, 0,1 mM Coenzym A, 10mM Tricin, 1,35mM MgSO₄, 15mM DTT, pH 7,8) zugegeben,
20 kurz geschüttelt, und die Luciferase-Aktivität mit einem Hamamatsu Kamerasystem gemessen.

Zur Inaktivierung von G_i-Proteinen wurden die Testkulturen vor dem Test für 16 Stunden mit 5 ng/ml (Endkonz.) Pertussis Toxin behandelt.

25

Die IC₅₀-Werte wurden mit dem Programm GraphPadPrism berechnet (Hill-Gleichung, speziell: one-site competition).

Beispiel 17 zeigt in diesem Test einen IC₅₀-Wert von 0,81 nM.

30

2. hCB2-Luciferase Reportergen Test

CHOluc9 Zellen wurden mit dem humanen CB2-Rezeptor stabil transfiziert. Transfektion, Klonselektion und Testentwicklung wurden analog zu den Arbeiten mit dem Ratten CB1-Rezeptor durchgeführt. Das folgende Testprotokoll wurde zur pharmakologischen Charakterisierung der Zellen und zur Substanz-Testung verwendet:

Die Stammkulturen wurden in 50 % Dulbecco's modifizierten Eagle Medium/50 % F-12 (DMEM/F12) mit 10 % FCS bei 37°C unter 10 % CO₂ gezüchtet und jeweils nach 2 bis 3 Tagen 1:10 gesplittet. Testkulturen wurden mit 5000 Zellen pro Napf in 96-well-Platten in DMEM/F12 Medium mit 5 % FCS ausgesät und 70 Stunden bei 37°C angezogen. Dann wurde das Medium von den Kulturen entfernt und durch serumfreies Ultra-CHO Medium (Bio-Whittaker) ersetzt. Die in DMSO gelösten Substanzen (200x Endkonzentration) wurden zu den Testkulturen pipettiert (maximale DMSO-Endkonz. im Testansatz: 0,5 %) und 20 min später wurde Forskolin zugegeben. Anschließend wurden die Kulturen 3,5 Stunden im Brutschrank bei 37°C inkubiert. Danach wurden die Überstände entfernt und die Zellen durch Zugabe von 25 µl Lysereagens (25 mM Trisphosphat, pH 7,8 mit 2 mM DTT, 10 % Glycerin, 3 % Triton X100) lysiert. Direkt anschließend wurden 50 µl Luciferase Substrat Lösung, doppelt konzentriert, (5 mM ATP, 1 mM, Luciferin, 0,2 mM Coenzym A, 10 mM Tricin, 1,35 mM MgSO₄, 15 mM DTT, pH 7,8) zugegeben, kurz geschüttelt, und die Luciferase-Aktivität mit einem Photomultiplier-Kamera-Messsystem (Hamamatsu) bestimmt.

Die IC₅₀-Werte wurden mit dem Program GraphPad PrismTM berechnet (Hill-Gleichung; speziell: one site competition).

3. Bindung an Ratten Cortex Membranen

Membranprotein wird nach Standardmethoden aus unterschiedlichen Geweben bzw. von Zellen präpariert. Puffer, markierter Ligand, DMSO oder Testsubstanz werden
5 zusammenpipettiert, anschließend werden 100 µg Protein hinzugegeben, die Mischung gut vermischt und 60 min bei 30°C im Wasserbad inkubiert. Nach Ablauf der Inkubationszeit wird die Reaktion durch Zugabe von eiskaltem Inkubationspuffer in jedes Röhrchen gestoppt. Nach Abfiltrieren wird mit 3/4 ml Inkubationspuffer nachgewaschen. Die Filter werden in Minivials überführt, die Radioaktivität wird in einem
10 Flüssigszintillationszähler bestimmt.

Die metabolische Stabilität der erfindungsgemäßen Verbindungen kann in folgendem *in vitro*-Assay gezeigt werden:

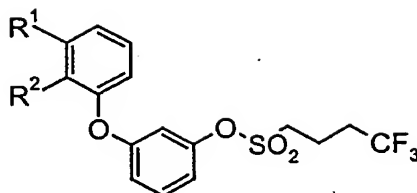
15 4. Mikrosomale Stabilitätsuntersuchungen

Die metabolische Stabilität der erfindungsgemäßen Verbindungen kann in Lebermikrosomen der Ratte gemessen werden (analog *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1997, 283. 46-58).

20 Zur Bestimmung der mikrosomalen Stabilität und Hochrechnung der auf Grund des Leber-First-Pass Effektes (Phase 1 Reaktionen) maximal möglichen Bioverfügbarkeit (Fmax) wird die Substanz in geringer Konzentration mit mikrosomalem Protein über 15 Minuten unter Zusatz von Cofaktoren bei 37°C inkubiert.

25 Die Inkubation, sowie die Probenabnahme erfolgt auf einem modifizierten Pipettierautomaten der Firma Canberra Packard.

Wie der Vergleich mit einem Beispiel aus der WO-A-98/37061 gezeigt, sind die
30 erfindungsgemäßen Verbindungen in diesem Test metabolisch stabiler:

Tabelle 1

	R ¹	R ²	Fmax [%]
Beispiel 304 aus WO-A-98/37061	CH ₃	CH ₃	2
Beispiel 15	Cl	CH ₃	4
Beispiel 17	H	OCF ₃	40

5

Die Bioverfügbarkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen sowie weitere pharmakokinetische Parameter können *in vivo* in folgender Weise bestimmt werden:

10 5. Pharmakokinetik in der Ratte

a) Intravenöse Infusion

15 Die Substanz wird durch eine Braunüle über eine laterale Schwanzvene direkt in den Blutstrom über 15 Minuten infundiert. Für die exakte Verabreichung der gewählten Dosis und des Volumens wird eine kalibrierte 20 ml Spritze verwendet. Für die Infusion wird eine Pumpe von Braun Melsungen Nr.152440/1 verwendet.

20 b) Perorale Applikation

Die Substanzgabe erfolgt als Bolus über eine Schlundsonde.

c) Probennahme und Aufarbeitung**Blut und Plasma**

5 Blutproben werden von katheterisierten Tieren (Vena jugularis) in heparinisierten Röhrchen gesammelt. Das Blut wird zentrifugiert und das Plasma auf geeignete Weise für die Analytik (LC-MS-MS) vorbereitet. Das Plasma wird bis zur Analytik bei $<-15^{\circ}\text{C}$ aufbewahrt.

d) Pharmakokinetische Ergebnisse

10

Microsomale Daten (Lebermikrosomen der Ratte) sagen eine maximal mögliche Verfügbarkeit von bis zu 100 % voraus.

15

Die aus den in vivo-Versuchen (Ratte) abgeleiteten pharmakokinetischen Parameter für Beispiel 22 sind:

p.o.-Daten: (Dosis: 3mg/kg): AUC_{norm} : 0,102 kg*h/l, $\text{C}_{\text{max,norm}}$: 0,0198 kg/l, t_{max} : 2,29 h, $t_{1/2}$: 2,36h, F: 33%.

i.v.-Daten: (Dosis: 0,3mg/kg): AUC_{norm} : 0,307 kg*h/l, $\text{C}_{\text{max,norm}}$: 0,5978 kg/l, V_{ss} : 4,12/kg, $t_{1/2}$: 1,6 h.

20

Hierbei bedeuten:

25

AUC_{norm} : die auf 1 mg/kg Dosis normierte Fläche unter der Plasmakonzentration-Zeit-Kurve;

$\text{C}_{\text{max,norm}}$: die auf 1 mg/kg Dosis normierte maximale Plasmakonzentration nach einmaliger Applikation;

t_{max} : die Zeit, zu der die Maximalkonzentration im Plasma nach Einmalgabe erreicht wird;

$t_{1/2}$: terminale Halbwertszeit;

30

F: Bioverfügbarkeit; hier Anteil der Dosis in Prozent, der im Vergleich zu einer i.v.-Applikation systemisch verfügbar ist;

V_{ss} : apparentes Verteilungsvolumen im „steady state“.

Die *in vivo*-Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann beispielsweise in folgenden Tiermodellen gezeigt werden:

5

6. Hypothermie (Ratte)

Die *in vivo*-agonistische Wirkung am CB1 Rezeptor wurde überprüft im Hypothermie Assay der Ratte.

10

Fünf Minuten nach Bestimmung der Basal-Körpertemperatur via Oesophagus Temperatursonde wird die Prüfsubstanz (p.o.) appliziert. Eine Kontrollgruppe erhält, ebenfalls p.o., nur das Lösungsmittel der Prüfsubstanzen (Cremophore EL 1-10 % + Aqua Dest.). Die Körpertemperatur wird 120 und 240 Minuten nach p.o.-Applikation gemessen. Die Gruppengröße pro Dosis beträgt 5-7 Tiere (Ratten).

15

Ratten Hypothermie - Agonismus Prüfung

Beispiel	ED _{1°C} ^{a)} [mg/kg]
22	10

20

^{a)} Effektive Dosis für die Reduktion der Körpertemperatur um 1°C

Die Eignung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von Schmerzzuständen kann in folgenden Tiermodellen gezeigt werden:

25

7. Axotomie von Ischiasverzweigungen bei der Ratte (Chronisches Schmerzmodell)

Unter Pentobarbital-Anästhesie wird die Trifurkation eines Ischias-Nerven freipräpariert, der Peroneus- sowie der Tibialiszweig werden axotomiert nachdem die

Nerven proximal der Axotomiestelle ligiert wurden. Kontrolltiere erhalten eine Scheinoperation. Nach der Operation entwickeln die axotomierten Tiere eine chronische mechanische Hyperalgesie. Diese Hyperalgesie wird mit Hilfe eines Druckaufnehmers im Vergleich zu scheinoperierten Tieren getestet (elektronisches
5 von Frey Anästhesiometer, IITC Inc.-Life Science Instruments, Woodland Hills, CA, USA).

Die Substanzapplikation erfolgt zu unterschiedlichen Zeitpunkten vor der Schmerztestung über unterschiedlichen Applikationsrouten (i.v., i.p., p.o., i.t., i.c.v.,
10 transdermal).

Beispiel 22 reduziert die Hyperalgesie im Modell bei einer minimal wirksamen Dosierung von 1 mg/kg, p.o. (akute Applikation, 60 Minuten vor Test).

15 Die Eignung der erfindungsgemäßen Verbindungen beispielsweise zur Behandlung von neurodegenerativen Erkrankungen kann im Modell der Permanenten focalen cerebralen Ischämie bei der Ratte (MCA-O) oder im Modell des Subduralen Hämatoms bei der Ratte (SDH) gezeigt werden (WO-A-98/37061, S.60f).

20 Die neuen Wirkstoffe können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen überführt werden, wie Tabletten, Dragees, Pillen, Granulate, Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen, unter Verwendung inerter, nicht toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe oder Lösungsmittel. Hierbei soll die therapeutisch wirksame Verbindung jeweils in einer Konzentration von etwa 0,5 bis 90-Gew.-% der
25 Gesamtmischung vorhanden sein, d.h. in Mengen, die ausreichend sind, um den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

Die Formulierungen werden beispielsweise hergestellt durch Verstrecken der Wirkstoffe mit Lösungsmitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung
30 von Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln, wobei z.B. im Fall der Benutzung

von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösungsmittel als Hilfslösungsmittel verwendet werden können.

5 Die Applikation erfolgt in üblicher Weise, vorzugsweise oral, transdermal oder parenteral, insbesondere perlingual oder intravenös. Sie kann aber auch durch Inhalation über Mund oder Nase, beispielsweise mit Hilfe eines Sprays erfolgen, oder topisch über die Haut.

10 Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, Mengen von etwa 0,001 bis 10 mg/kg, bei oraler Anwendung vorzugsweise etwa 0,005 bis 1 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen.

15 Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchen die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es
20 empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

Die Bestimmung der Retentionszeit von Ausgangsverbindungen und Herstellungsbeispielen mit HPLC erfolgte unter folgenden Bedingungen:

25 Säule: Kromasil C18 60*2; Injektionsvolumen 1,00 µl; Fluss: 0,75 ml/min; Eluent: A= 0,01M aq H₃PO₄, B= CH₃CN; Gradient [t(min): A/B]: 0: 90/10; 0,5: 90/10; 4,5: 10/90; 6,5: 10/90; 7,5: 90/10.

Abkürzungen

aq.	wässrig
CH	Cyclohexan
DC	Dünnschichtchromatographie
DCI	direkte chemische Ionisation (bei MS)
DCM	Dichlormethan
EE	Ethylacetat (Essigsäureethylester)
EI	Elektronenstoß-Ionisation (bei MS)
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
Me	Methyl
MG	Molekulargewicht
MS	Massenspektroskopie
NMR	Kernresonanzspektroskopie
R _f	Retentionsindex (bei DC)
R _t	Retentionszeit (bei HPLC)

Ausgangsverbindungen

Beispiel I

5 **3-Methoxy-1-(3-methyl-2-nitrophenoxy)benzol** (Diphenylethersynthese - Methode A)

14,7 g (96,0 mmol) 3-Methyl-2-nitrophenol, 53,9 g (288 mmol) 3-Bromanisol und 18,3 g (96,0 mmol) Kaliumcarbonat werden in etwa 600 ml Pyridin vorgelegt und auf etwa 140°C erhitzt. Man läßt leicht wieder abkühlen und gibt 18,3 g (96 mmol) Kupfer(I)-iodid zu. Der Ansatz wird ca. 60 h bei etwa 140°C gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum nimmt man den Rückstand in Toluol auf und engt nochmals ein. Der Rückstand wird in Dichlormethan aufgenommen und über Kieselgur filtriert. Nach Waschen mit weiterem Dichlormethan wird nacheinander mit 5N HCl, 2N NaOH, 5N HCl, Wasser und Kochsalzlösung gewaschen. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat wird im Vakuum eingeeengt und das erhaltene Rohprodukt durch Kugelrohrdestillation gereinigt.

Ausbeute: 3,50 g (13 %; HPLC-Reinheit 94%)

R_f: 0,28 (Cyclohexan/Ethylacetat 5:1)

20 MS (EI): 259 (100%, [M]⁺)

HPLC: Retentionszeit = 4,94 min

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 2,37 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 6,1-6,65 (m, 2H), 6,67-6,74 (m, 1H), 6,83 (d, J=8Hz, 1H), 6,99 (d, J=8Hz, 1H), 7,14-7,32 (m, 2 H).

25 Beispiel II

3-Methoxy-1-[2-(trifluormethyl)phenoxy]benzol (Diphenylethersynthese - Methode B)

30 50,0 g (222 mmol) 2-Brombenzotrifluorid, 27,6 g (222 mmol) 3-Methoxyphenol und 30,7 g (222 mmol) Kaliumcarbonat werden in etwa 450 ml Pyridin vorgelegt und

kurz auf etwa 100°C erhitzt. Man läßt leicht wieder abkühlen und gibt 17,7 g (222 mmol) Kupfer(II)oxid zu. Der Ansatz wird ca. 48 h unter Rückfluß (Badtemperatur etwa 140°C) gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum nimmt man den Rückstand in Dichlormethan auf und schüttelt mit 2N Salzsäure aus.
5 Anschließend wird die organische Phase mit 1N Natronlauge und Wasser gewaschen. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat wird im Vakuum eingeeignet und das erhaltene Rohprodukt durch Kugelrohrdestillation gereinigt.

Ausbeute: 37,2 g (62 %; HPLC-Reinheit 98%)

R_f: 0,47 (Cyclohexan/Ethylacetat 5:1)

10 MS (EI): 268 (100%, [M]⁺)

HPLC: Retentionszeit = 5,14 min

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 3,79 (s, 3H), 6,56-6,65 (m, 2 H), 6,71 (ddd, J=8Hz, 2 Hz, 1Hz, 1H), 6,97 (d, J=8Hz, 1H), 7,17 (t, J=8Hz, 1H) 7,25 (t, J=8Hz, 1H), 7,46 (td, J= 8Hz, 1Hz, 1H), 7,66 (d, J=8 Hz, 1H).

15

Beispiel III

1-[2-Cyano-3-(trifluormethyl)phenoxy]-3-methoxybenzol

(Diphenylethersynthese - Methode C)

20

Unter Argon werden 10,7 g (52,1 mmol) 2-Chlor-6-(trifluormethyl)benzonitril [Beispiel 5 in DE-A-38 36 159; 2-Chlor-6-(trichloromethyl)benzonitril herstellbar aus 2,6-Dimethyl-benzonitril nach Beispiel 3 in DE-A-2 214 058] in wasserfreiem DMF vorgelegt, mit 7,19 g (52,1 mmol) Kaliumcarbonat und 6,46 g (52,1 mmol) 3-Methoxyphenol versetzt und 5h bei 100°C gerührt. Anschließend wird mit 500 ml 2N NaOH und 200 ml gesättigter Kochsalzlösung versetzt. Man extrahiert zweimal mit ca. 300 ml Ether, trocknet die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat, dampft im Vakuum ein, und flashchromatographiert an 450 g Kieselgel im Laufmittel Toluol. Produktfraktionen werden zur Trockene eingedampft und zum verbleibenden Öl wird wenig Ether gegeben. Man läßt
30 auskristallisieren, saugt ab und wäscht mit Pentan nach.

Ausbeute: 9,36 g (57%; HPLC-Reinheit 96%)

R_f: 0,39 (Toluol)

Schmelzpunkt: 68°C

HPLC: Retentionszeit = 4,89 min

5 ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 3,72 (s, 3H), 6,62-6,87 (m, 3H), 7,08 (d, J=8Hz, 1H), 7,33 (t, J=8Hz, 1H), 7,44 (d, J=8Hz, 1H), 7,57 (t, J=8Hz, 1H).

Beispiel IV

10 **1-[2-Chlor-3-(trifluormethyl)phenoxy]-3-nitrobenzol**
(Diphenylethersynthese - Methode D)

Unter Argon werden 1,00 g (5,09 mmol) 2-Chlor-3-(trifluormethyl)phenol in 10 ml DMF vorgelegt, mit 0,72 g (5,09 mmol) 3-Fluornitrobenzol und 0,70 g (5,09 mmol) Kaliumcarbonat versetzt. Das Gemisch wird für ca. 16 h zum Rückfluß erhitzt. Nach
15 Abkühlen gibt man den Ansatz auf 50 ml 2N Natronlauge und rührt eine Stunde nach, dann gibt man 20 ml Natriumchloridlösung zu und rührt weitere 30 Minuten. Anschließend wird mit Dichlormethan extrahiert, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Reinigung durch Chromatographie
20 an Kieselgel im Laufmittel Cyclohexan/Ethylacetat 20:1 ergibt 0,69 g (42 %, HPLC-Reinheit: 100%) der Zielverbindung.

R_f: 0,39 (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1)

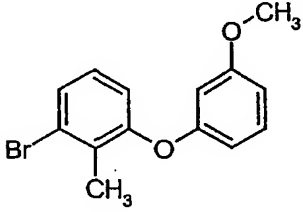
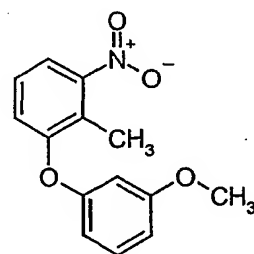
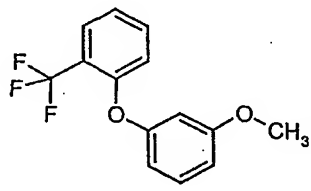
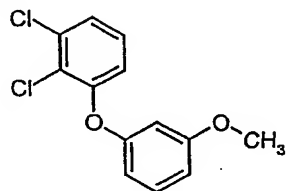
MS (EI): 317(100%, [M]⁺)

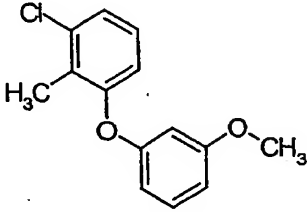
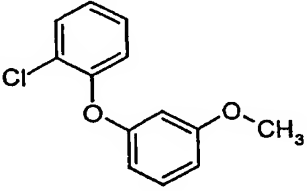
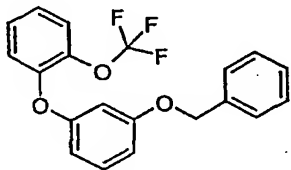
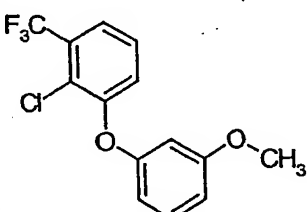
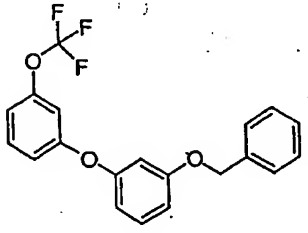
HPLC: Retentionszeit = 5,22 min

25 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ /ppm = 7,51 (dd, J=8Hz, 2Hz, 1H), 7,56-7,83 (m, 5H), 8,05 (dd, J=8Hz, 2Hz, 1H).

Die folgenden Beispiele V – XIII werden auf analoge Weise entsprechend den Ausgangsverbindungs-Verfahrensmethoden A oder B aus den entsprechenden
30 Ausgangsverbindungen hergestellt:

Tabelle I:

Bsp.-Nr.	Zielstruktur	MG	Methode / Ausbeute in %	HPLC-Reinheit in % / R _t in min.	R _f -Wert (Laufmittel)	MS
V		293,2	B / 15	94 / 5,55	0,53 (CH/EE 20:1)	DCI/NH ₃ : 293 (100%, [M+H] ⁺)
VI		259,3	A / 59	96 / 5,05	0,31 (CH/EE 2:1)	EI: 259 (100%, [M] ⁺)
VII		268,2	B / 62	98 / 5,14	0,47 (CH/EE 5:1)	EI: 268 (100%, [M] ⁺)
VIII		269,1	A / 45	78 / 5,36	0,51 (CH/EE 2:1)	EI: 268 (90%, [M] ⁺)

Bsp.-Nr.	Zielstruktur	MG	Methode / Ausbeute in %	HPLC-Reinheit in % / R_t in min.	R_f -Wert (Laufmittel)	MS
IX		248,7	A / 70	96 / 5,54	0,55 (CH/EE 5:1)	EI: 248 (100%, $[M]^+$)
X		234,7	A / 61	73 / 5,09	0,46 (CH/EE 2:1)	DCI/ NH_3 : 235 (100%, $[M+H]^+$)
XI		360,3	B / 45	96 / 5,67	0,53 (CH/EE 5:1)	ESI: 361 (100%, $[M+H]^+$)
XII		302,7	A / 77	89 / 5,36	0,55 (CH/EE 2:1)	EI: 302 (100%, $[M]^+$)
XIII		360,3	B / 57	96 / 5,83	0,14 (CH/EE 2:1)	EI: 360 (26%, $[M]^+$)

Beispiel XIV**3-(3-Methyl-2-nitrophenoxy)phenol**

(Methyletherspaltung - Methode A)

5

Unter Argon werden 500 mg (1,93 mmol) 1-Methoxy-3-(3-methyl-2-nitrophenoxy)benzol in 2 ml wasserfreiem Dichlormethan vorgelegt und die Lösung auf -20°C abgekühlt. Bei dieser Temperatur werden 5,8 ml einer 1M Lösung von Bortribromid in Dichlormethan zugegeben. Man läßt auf 0°C kommen und rührt für 1h. Nach

10 Versetzen mit Wasser wird dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Chromatographische Reinigung an Kieselgel im Laufmittel Cyclohexan/Ethylacetat 30:1 ergibt 424 mg (89%) der Zielverbindung.

15

R_f: 0,18 (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1)MS (EI): 245 ([M]⁺)

HPLC: Retentionszeit = 4,40 min

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 2,37 (s, 3H), 4,88 (breites s, 1H), 6,54 (t, J=2Hz, 1H), 6,57-6,66 (m, 2H), 6,85 (d, J=8Hz, 1H), 7,01 (d, J=8Hz, 1H), 7,19 (t, J=8Hz, 1H), 7,27 (t, J=8Hz, 1H).

20

Beispiel XV**3-[2-Cyano-3-(trifluormethyl)phenoxy]-phenol**

25

(Methyletherspaltung - Methode B)

30

Unter Argon werden 10,0 g (34,1 mmol) 1-(2-Cyano-3-trifluormethylphenoxy)-3-methoxybenzol in wasserfreiem Dichlormethan vorgelegt und mit 13,9 g (37,5 mmol) n-Tetrabutylammoniumiodid versetzt. Man kühlt auf -78°C ab und tropft langsam 120 ml einer 1N Lösung von Bortrichlorid in Dichlormethan zu, wobei man die Temperatur nicht über -70°C kommen läßt. Innerhalb von 2h läßt man auf RT

aufwärmen. Die Reaktionsmischung wird auf 300 ml Eiswasser gegossen, die Mischung dreimal mit Dichlormethan extrahiert, die organische Phase 2 x mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und 1 x mit Kochsalzlösung gewaschen. Man trocknet über Magnesiumsulfat und flashchromatographiert an ca. 400 g Kieselgel mit Dichlormethan. Zum öligen erhaltenen Produkt gibt man Pentan und läßt aus-

Ausbeute: 7,75 g (96%; HPLC-Reinheit 96%)

R_f: 0,16 (CH₂Cl₂)

Schmelzpunkt: 108°C

HPLC: Retentionszeit = 4,41 min

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 5,13 (s, 1H), 6,59-6,78 (m, 3H), 7,11 (d, J=8 Hz, 1H), 7,28 (t, J=8Hz, 1H), 7,45 (d, J=8 Hz, 1H), 7,58 (t, J=8 Hz, 1H).

Beispiel XVI

3-[2-Chlor-3-(trifluormethyl)phenoxy]phenol

(Methyletherspaltung -Methode C)

600 mg (1,98 mmol) 3-Methoxy-1-[2-chlor-3-(trifluormethyl)phenoxy]-benzol werden in 6 ml Essigsäure vorgelegt, mit 3,60 ml 48%iger wäßriger Bromwasserstoffsäure versetzt und für 4h zum Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen wird mit Wasser verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organischen Phasen werden dreimal mit Wasser gewaschen, dann über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Chromatographie an Kieselgel im Laufmittel Dichlormethan/Cyclohexan 2:1 ergibt 484 mg (81%, HPLC-Reinheit 96%) der Zielverbindung.

R_f: 0,39 (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1)

MS (EI): 288 ([M]⁺)

HPLC: Retentionszeit = 4,80 min

^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ/ppm = 6,37 (t, $J=2\text{Hz}$), 6,44 (ddd, $J=8\text{Hz}$, 2Hz, 1Hz, 1H), 6,59 (ddd, $J=8\text{Hz}$, 2Hz, 1Hz, 1H), 7,20 (t, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7,39 (dd, $J=8\text{Hz}$, 1Hz, 1H), 7,56 (t, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7,68 (dd, $J=8\text{Hz}$, 1Hz, 1H), 9,69 (s, 1H).

5 Beispiel XVII

3-[3-(Trifluormethyl)phenoxy]phenol

(Benzyletherspaltung – Methode D)

- 10 1,70 g (4,72 mmol) 3-Benzoyloxy-1-[3-(trifluormethyl)phenoxy]-benzol werden in einem Hydriergefäß in 135 ml Tetrahydrofuran und 15 ml Ethanol suspendiert und nach Zugabe von 170 mg Pd 10%ig auf Kohle bei Normaltemperatur unter 1 atm Wasserstoff über Nacht hydriert. Zur Aufarbeitung wird der Katalysator über Kieselgur abfiltriert, das Filtrat eingeeengt und über 130 g Kieselgel in einem
15 Cyclohexan/Ethylacetat-Gradienten 10:1 bis 1:1 flashchromatographiert.

Entfernen des Lösungsmittels ergibt 1,27 g (99%, HPLC-Reinheit 95%) der Zielverbindung.

- 20 R_f : 0,28 (Cyclohexan/Ethylacetat 5:1)

MS (EI): 270 ($[\text{M}]^+$)

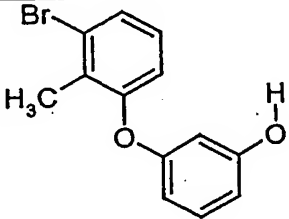
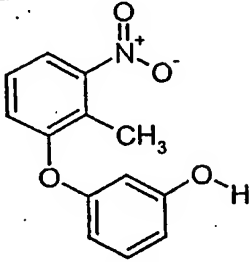
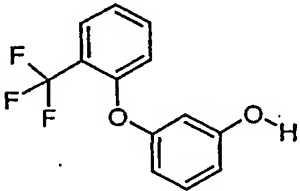
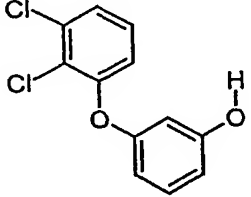
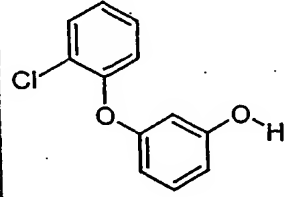
HPLC: Retentionszeit = 4,78 min

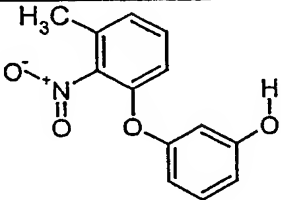
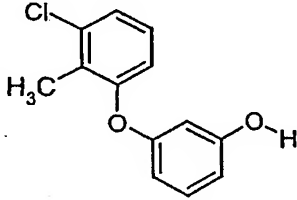
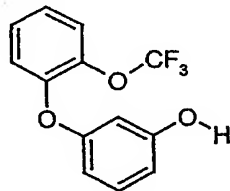
^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3): δ/ppm = 4,97 (s, 1H), 6,53 (t, $J=2\text{Hz}$, 1H), 6,56-6,67 (m, 2H), 6,85-7,01 (m, 3H), 7,22 (t, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7,34 (t, $J=8\text{Hz}$, 1H).

25

Die folgenden Beispiele XVIII – XXV werden auf analoge Weise entsprechend den Verfahrensmethoden A, C oder D hergestellt:

Tabelle II:

Bsp.-Nr.	Zielstruktur	MG	Methode / Ausbeute in %	HPLC-Reinheit in % / R_t in min.	R_f -Wert (Laufmittel)	MS
XVIII		279,1	C / 79	92 / 4,93	0,21 (CH/EE 10:1)	EI: 278 (100%, $[M]^+$)
XIX		245,2	C / 75	100 / 4,46	0,24 (CH/EE 5:1)	DCI/ NH_3 : 263 (100%, $[M+NH_4]^+$)
XX		254,2	C / 99	98 / 4,56	0,56 (CH/EE 2:1)	EI: 254 (100%, $[M]^+$)
XXI		255,1	C / 49	91 / 4,72	0,20 (CH/EE 5:1)	EI: 254 (43%, $[M]^+$)
XXII		220,7	C / 80	94 / 4,44	0,21 (CH/EE 5:1)	EI: 220 (61%, $[M]^+$)

Bsp.-Nr.	Zielstruktur	MG	Methode / Ausbeute in %	HPLC-Reinheit in % / R_t in min.	R_f -Wert (Laufmittel)	MS
XXIII		245,2	A / 89	99 / 4,4	0,18 (CH/EE 2:1)	DCI/NH ₃ : 263 (100%, [M+NH ₄] ⁺)
XXI V		234,7	C / 64	96 / 4,83	0,39 (CH/EE 2:1)	EI: 234 (100%, [M] ⁺)
XXV		270,2	D / 98	95 / 4,65	0,29 (CH/EE 2:1)	EI: 270 (100%, [M] ⁺)

Beispiel XXVI

5 3-[2-Chlor-3-(trifluormethyl)phenoxy]-anilin

Unter Argon werden 630 mg (1,98 mmol) 1-[2-Chlor-3-(trifluormethyl)phenoxy]-3-nitrobenzol mit 625 mg (9,09 mmol) Ammoniumformiat und 31,5 mg 10 % Palladium/Kohle-Katalysator in 7 ml Methanol vorgelegt. Das Gemisch wird für zwei Stunden zum Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen wird über Kieselgur filtriert, mit Methanol nachgewaschen und das Filtrat eingeeengt. Man nimmt in Dichlormethan wieder auf, extrahiert dreimal mit Wasser, trocknet die organischen Phasen über Magnesiumsulfat und engt wieder ein. Chromatographische Reinigung an Kieselgel im Laufmittel Cyclohexan/Ethylacetat 6:1 ergibt 458 mg (72 %, HPLC-Reinheit 90 %) der Zielverbindung.

R_f: 0,48 (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1)

MS (ESI): 288 (22 %, [M+H]⁺)

HPLC: Retentionszeit = 4,41 min

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ /ppm = 5,28 (s, 2H), 6,11-6,19 (m, 2H), 6,38
5 (ddd, J = (Hz, 2Hz, 1Hz, 1H), 7,03 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 8Hz, 1Hz, 1H),
7,54 (t, J = 8Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 8Hz, 1Hz).

Beispiel XXVII

10 1-[2-Cyano-3-(trifluormethyl)phenoxy]-3-hydroxybenzol

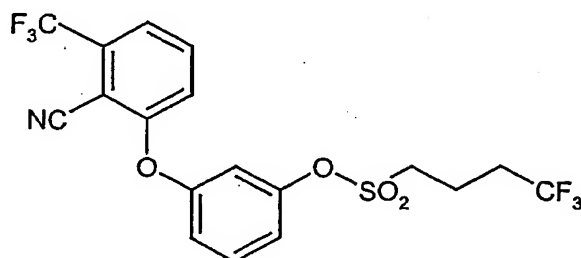
(Diphenylethersynthese - Methode E)

Resorcinol [44,0 g (0,4 mol)] wird in 170 ml N-Methyl-pyrrolidon teilweise gelöst,
mit Kaliumhydroxid [mind. 85 %ig; 34,5 g (0,52 mol)] und dann mit 2-Chlor-6-
15 (trifluormethyl)benzonitril [20,5 g (0,1 mol)] versetzt. Das Gemisch wird 2,5 h bei
60-65°C gerührt. Nach Zugabe von 300 ml Toluol und 400 ml Wasser wird die
wässrige Phase abgetrennt und noch einmal mit 300 ml Toluol extrahiert. Die
vereinten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und nach Filtration
eingeengt. Digerieren des öligen Rückstandes mit 150 ml Wasser, Filtration und
20 Trocknen ergibt leicht bräunliche Kristalle.
Ausbeute: 22 g (79 % d.Th.; vgl. Beispiel XV)

Herstellungsbeispiele

Beispiel 1

5 **3-[2-Cyano-3-(trifluormethyl)phenoxy]phenyl 4,4,4-trifluor-1-butansulfonat.**



(Sulfonsäureester - Methode A)

10 Unter Argon werden 7,70 g (27,6 mmol) 3-[2-Cyano-3-(trifluormethyl)phenoxy]-
phenol in 60 ml Dichlormethan gelöst, anschließend die Lösung mit 4,32 g
(13,1 mmol) Tetrabutylammoniumbromid und 3,95 ml 45 %iger NaOH versetzt. Bei
0°C werden 6,64 g (31,5 mmol) 4,4,4-Trifluorbutan-1-sulfonsäurechlorid gelöst in
20 ml Dichlormethan in einem Guß zugegeben. Man rührt die sich gelb bis orange
15 färbende Lösung 1h nach. Nach anschließendem Verdünnen mit Wasser wird dreimal
mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Koch-
salzlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Reinigung erfolgt
durch Flashchromatographie an 360 g Kieselgel in einem stufenweisen Laufmittel-
gradienten von Cyclohexan/Dichlormethan 1:1 bis 1:4. Einrotieren hinterläßt einen
20 öligen Rückstand, der durch Zugabe von Pentan zur Kristallisation gebracht wird.

Ausbeute: 1. Fraktion 9,21 g (74 %, HPLC-Reinheit 100 %)

2. Fraktion 2,29 g (18 %, HPLC-Reinheit 97 %)

R_f: 0,56 (CH₂Cl₂)

Schmelzpunkt: 60-61°C

25 MS (ESI): 454 ([M+H]⁺)

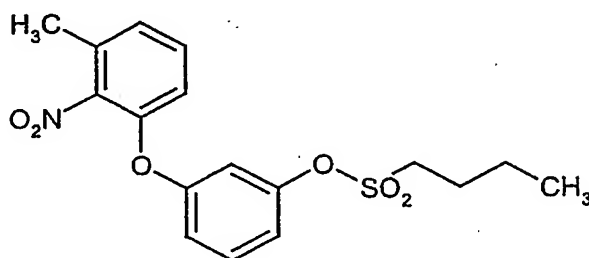
HPLC: Retentionszeit = 5,08 min

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ /ppm = 2,2-2,5 (m, 4H), 3,39 (t, $J = 7\text{Hz}$, 2H), 7,0-7,3 (m, 4H), 7,50 (t, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 7,53 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 7,64 (d, $J = 8\text{Hz}$).

Beispiel 2

5

3-(3-Methyl-2-nitro-phenoxy)phenyl n-Pentansulfonat.



(Sulfonsäureester - Methode B)

10

Zu 200 mg (0,82 mmol) 3-(3-Methyl-2-nitrophenoxy)-phenol werden bei Raumtemperatur in 5 ml Dichlormethan zunächst 1 ml 40 %ige Tetrabutylammoniumhydroxidlösung gegeben, dann nach 5 min Rühren 153 mg (0,90 mmol) n-Pentansulfonsäurechlorid. Nach 1,5 h Rühren wird mit 0,5 ml 10 %iger NaHCO_3 -Lösung versetzt, das Gemisch über eine 3 g-Extrelut-Kartusche (Merck Darmstadt, Best-Nr. 115095) filtriert und die Kartusche mehrmals mit Dichlormethan nachgewaschen. Chromatographische Reinigung an Kieselgel im Laufmittel Cyclohexan/Ethylacetat 30:1 ergibt 255 mg (82 %, HPLC-Reinheit 99 %) der Zielverbindung.

20

R_f : 0,35 (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1)

MS (ESI): 380 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$)

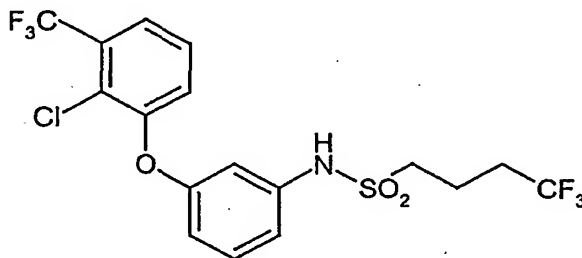
HPLC: Retentionszeit = 5,29 min

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ /ppm = 0,93 (t, $J = 7\text{Hz}$, 3H), 1,30-1,51 (m, 4H), 1,89-2,02 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 3,18-3,28 (m, 2H), 6,85-7,42 (m, 7H).

25

Beispiel 3**N-{3-[2-Chlor-3-(trifluormethyl)phenoxy]phenyl}-4,4,4-trifluorbutan-1-sulfonsäureamid**

5



(Sulfonamid – Methode C)

Unter Argon werden 100 mg (0,35 mmol) 3-[2-Chlor-3-(trifluormethyl)phenoxy]-
10 anilin in 1 ml Dichlormethan vorgelegt. Man gibt 106 mg (1,04 mmol) Triethylamin
und 77 mg (0,37 mmol) 4,4,4-Trifluorbutan-1-sulfonsäurechlorid, gelöst in 1ml Di-
chlormethan, zu und rührt bei Raumtemperatur. Nach vier Tagen gibt man weitere
0,3 Äquivalente 4,4,4-Trifluorbutansulfonsäurechlorid zu und rührt weitere drei
Tage. Anschließend wird der Ansatz dreimal mit 2N Salzsäure und einmal mit
15 gesättigter Kochsalzlösung extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesium-
sulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Chromatographische Reinigung an
Kieselgel im Laufmittel Dichlormethan/Cyclohexan 7:2 ergibt 96 mg (54 %, HPLC-
Reinheit 90 %) der Zielverbindung.

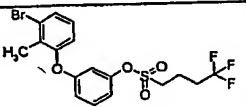
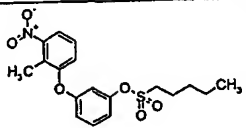
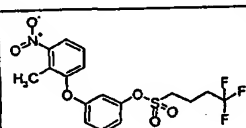
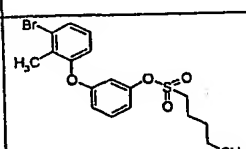
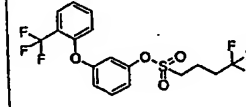
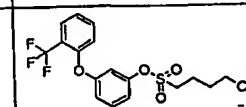
 R_f 0,33 (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1)20 MS (DCI/ NH_3): 479 (100%, $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$)

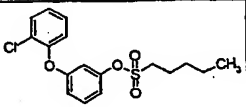
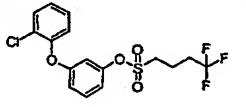
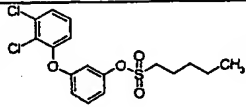
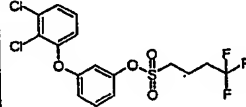
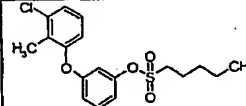
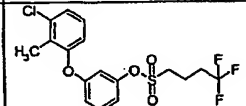
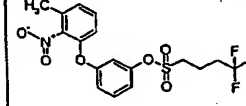
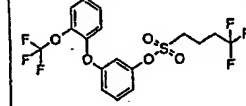
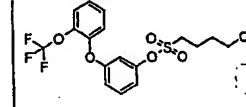
HPLC: Retentionszeit = 8,34 min

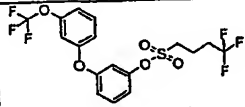
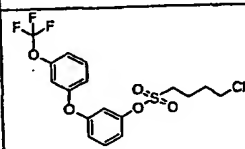
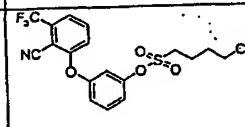
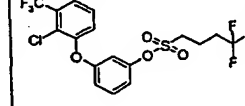
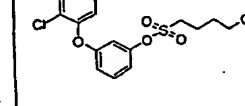
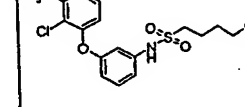
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ /ppm = 1,80 -1,93 (m, 2H), 2,31 – 2,50 (m, 2H),
3,25 (t, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 6,75 (dd, $J = 8\text{Hz}$, 2Hz, 1H), 6,85 (t, $J = 2\text{Hz}$, 1H), 7,03 (dd,
 $J = 8\text{Hz}$, 1Hz), 7,38 (t, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 7,43 (dd, $J = 8\text{Hz}$, 1Hz, 1H), 7,58 (t, $J = 8\text{Hz}$,
25 1H), 7,72 (dd, $J = 8\text{Hz}$, 1Hz, 1H), 10,04 (s, 1H).

Die folgenden Beispiele 4 bis 24 werden auf analoge Weise entsprechend den Herstellungsbeispiel-Verfahrensmethoden A, B oder C aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen hergestellt:

5 **Tabelle 3:**

Bsp. Nr.	Zielstruktur	MG	Methode / Ausbeute in %	HPLC-Reinheit in % / R _t in min.	R _f -Wert (Laufmittel)	MS
4		453,3	A / 61	97 / 5,15	0,33 (CH/EE 5:1)	ESI: 453 (79%, [M+H] ⁺)
5		379,4	A / 76	94 / 5,36	0,63 (CH/EE 1:1)	DCI/NH ₃ : 397 (100%, [M+NH ₄] ⁺)
6		419,4	B / 78	100 / 5,12	0,69 (Toluol/EE 5:1)	ESI: 420 (100%, [M+H] ⁺)
7		413,3	A / 103	89 / 5,83	0,52 (CH/EE 2:1)	DCI/NH ₃ : 430 (100%, [M+H] ⁺)
8		428,4	A / 67	97 / 5,24	0,32 (CH/EE 2:1)	ESI: 451 (100%, [M+Na] ⁺), ESI: 429 (89%, [M+H] ⁺)
9		388,4	A / 79	94 / 5,47	0,53 (CH/EE 2:1)	ESI: 349 (35%, [M+H] ⁺)

Bsp. Nr.	Zielstruktur	MG	Methode / Ausbeute in %	HPLC-Reinheit in % / R_t in min.	R_f -Wert (Laufmittel)	MS
10		354,9	B / 63	81 / 5,44	0,45 (CH/EE 2:1)	DCI/NH ₃ : 372 (100%, [M+NH ₄] ⁺)
11		349,8	B / 67	81 / 5,2	0,37 (CH/EE 2:1)	DCI/NH ₃ : 412 (100%, [M+NH ₄] ⁺)
12		389,3	B / 76	100 / 5,64	0,48 (CH/EE 2:1)	DCI/NH ₃ : 406 (100%, [M+NH ₄] ⁺)
13		429,2	B / 72	97 / 5,38	0,31 (CH/EE 2:1)	DCI/NH ₃ : 446 (100%, [M+NH ₄] ⁺)
14		368,9	B / 84	93 / 5,77	0,49 (CH/EE 2:1)	DCI/NH ₃ : 386 (100%, [M+NH ₄] ⁺)
15		408,9	B / 69	92 / 5,5	0,38 (CH/EE 2:1)	DCI/NH ₃ : 426 (100%, [M+NH ₄] ⁺)
16		419,4	B / 81	98 / 5,07	0,23 (CH/EE 2:1)	ESI: 420 (100%, [M+H] ⁺)
17		444,4	A / 91	93 / 5,33	0,25 (CH/EE 5:1)	ESI: 445 (100%, [M+H] ⁺)
18		404,4	A / 17	98 / 5,65		DCI/NH ₃ : 422 (100%, [M+NH ₄] ⁺)

Bsp. Nr.	Zielstruktur	MG	Methode / Ausbeute in %	HPLC-Reinheit in % / R _t in min.	R _f -Wert (Laufmittel)	MS
19		444,4	A / 29	96 / 5,4	0,26 (CH/EE 5:1)	ESI: 445 (57%, [M+H] ⁺)
20		404,4	A / 24	70 / 5,7		DCI/NH ₃ : 422 (100%, [M+NH ₄] ⁺)
21		413,4	A / 95	100 / 5,1	0,33 (DCM/MeOH 100:3)	ESI: 414 (100%, [M+H] ⁺)
22		462,8	A / 86	97 / 5,4	0,36 (CH/DCM 2:1)	ESI: 463 (80%, [M+H] ⁺)
23		422,9	A / 97	100 / 5,62	0,49 (CH/EE 2:1)	DCI/NH ₃ : 440 (100%, [M+NH ₄] ⁺)
24		421,9	C / 48	91 / 7,94	0,42 (CH/EE 2:1)	DCI/NH ₃ : 439 (100%, [M+NH ₄] ⁺)

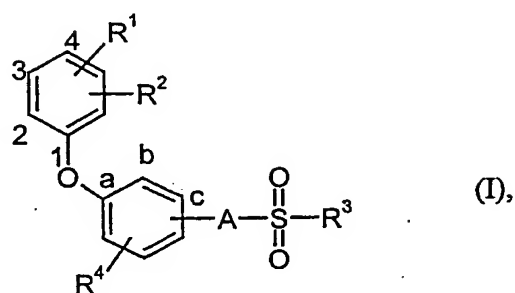
Die oben genannten Beispiele zeigen folgende ^1H -NMR-spektroskopischen Daten:

Tabelle 4:

Beispiel	^1H -NMR (300 MHz): δ /ppm
17	CDCl_3 ; 2,17-2,42 (m, 4H); 3,33 (t, $J=7\text{Hz}$, 2H); 6,88 (t, $J=2\text{Hz}$; 1H) 6,92-6,95 (m, 1H); 7,01-7,05 (ddd, $H=8\text{ Hz}$, 2Hz, 0,5Hz; 1H); 7,09 (dd, $J=8\text{Hz}$, 2Hz, 1H); 7,18-7,39 (m, 4H).
21	DMSO-d_6 ; 0,86 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H); 1,24-1,43 (m, 4H); 1,80 (quin, 2H); 3,56 (t, $J=7,5\text{Hz}$, 2H); 7,29-7,38 (m, 4H); 7,61 (t, $J=8\text{Hz}$, 1H); 7,77 (d, $H=7,5\text{Hz}$, 1H); 7,88 (t, $J=8\text{Hz}$, 1H).
22	DMSO-d_6 ; 2,02 (quin, 2H); 2,46 (m, 2H); 3,69 (t, $J=7,5\text{Hz}$, 2H); 7,02-7,08 (m, 3H); 7,17-7,20 (dd, $J=8\text{Hz}$, 2Hz, 1H); 7,48-7,63 (m, 3H); 7,72-7,75 (dd, $J=8\text{Hz}$, 1Hz, 1H).
23	DMSO-d_6 ; 0,86 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H); 1,33 (m, 4H); 1,78 (quin, 2H); 3,52 (t, $J=7,5\text{Hz}$, 2H); 7,02-7,06 (m, 2H); 7,15-7,18 (m, 1H); 7,48-7,64 (m, 3H); 7,72-7,75 (dd, $J=8^*\text{Hz}$, 1Hz, 1H).

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I),



worin

R^1 Wasserstoff, (C_1-C_4) -Alkyl, Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cyano oder Nitro bedeutet,

R^2 Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cyano oder Nitro bedeutet,

R^3 (C_4-C_7) -Alkyl bedeutet, das ein- oder mehrfach durch Fluor oder Chlor substituiert sein kann,

R^4 Wasserstoff oder Halogen bedeutet, und

A Sauerstoff oder NH bedeutet.

2. Verbindungen nach Anspruch 1,

wobei

R¹ Wasserstoff, Fluor, Chlor, Methyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy,
Cyano oder Nitro bedeutet,

R² Fluor, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cyano oder Nitro bedeutet,

R³ n-Butyl, n-Pentyl, 4,4,4-Trifluorbut-1-yl oder 5,5,5-Trifluorpent-1-yl
bedeutet,

R⁴ Wasserstoff bedeutet, und

A Sauerstoff bedeutet.

3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2,

wobei

R¹, R², R³, R⁴ und A die in Anspruch 1 oder 2 angegebene Bedeutung haben,
und

ein Wasserstoffatom in Position 4 des mit R¹ und R² substituierten
Phenylrings steht.

4. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2,

wobei

R¹, R², R³, R⁴ und A die in Anspruch 1 oder 2 angegebene Bedeutung haben,
und

R¹ und R² die Positionen 2 und 3 des Phenylrings besetzen.

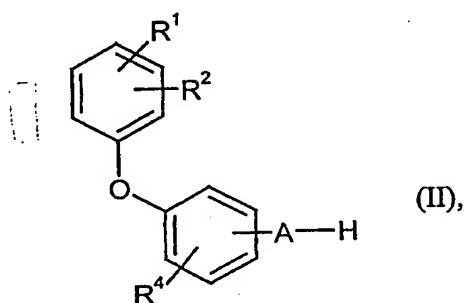
5. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3,

wobei

5 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und A die in einem der Ansprüche 1 bis 4 angegebene Bedeutung haben, und

A in Position c des Benzolrests steht.

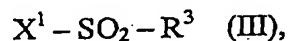
10 6. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel (II)



15 in welcher R^1 , R^2 , R^4 und A die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

in einem inerten Lösemittel in Gegenwart einer geeigneten Base und gegebenenfalls in Gegenwart eines Phasentransfer-Katalysators mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (III)

20



in welcher

25

X^1 für eine geeignete Abgangsgruppe steht, und

R^3 die oben angegebene Bedeutung hat,

umsetzt.

- 5 7. Verbindungen der allgemeinen Formel (II) nach Anspruch 6.
8. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.
- 10 9. Arzneimittel enthaltend mindestens eine der Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 5 in Zusammenmischung mit mindestens einen pharmazeutisch verträglichen, im wesentlichen nichtgiftigen Träger oder Exzipienten.
- 15 10. Verwendung von Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Schmerzzuständen und/oder neurodegenerativen Erkrankungen.
- 20 11. Verwendung von Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe der Parkinsonschen Krankheit.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 01/10564

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 C07C309/65 C07C311/08 C07C311/09 A61K31/18 A61K31/255
 A61P25/28

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

BEILSTEIN Data, EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 98 37061 A (BAYER) 27 August 1998 (1998-08-27) cited in the application the whole document	1-11
X	E.S. BLAKE: "Synthesis and properties of some m-bis[m-(perfluoroalkyl)phenoxy]benzenes" INDUSTRIAL AND ENGINEERING CHEMISTRY, PRODUCT RESEARCH AND DEVELOPMENT, vol. 7, no. 2, 1968, pages 101-107, XP002190764 American Chemical Society, Washington, DC, US ISSN: 0196-4305 table VI	7

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 February 2002

Date of mailing of the international search report

08/03/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

English, R

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 01/10564

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	J. VON SCHRAMM, ET AL.: "Nucleophile aromatische Substitution mit Aminophenolaten" LIEBIGS ANNALEN DER CHEMIE, vol. 740, 1970, pages 169-179, XP000929254 Verlag Chemie, Weinheim, DE ISSN: 0170-2041 table 1	7
X	F.J. MCEVOY, ET AL.: "2-Trifluoromethoxy-benz'b,e!'1,4!diazepine and 2-trifluoromethoxydibenz'b,f!'1,4!oxazepine derivatives" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 13, no. 3, March 1970 (1970-03), pages 295-297, XP000999698 American Chemical Society, Washington, DC, US ISSN: 0022-2623 Verbindung 8	7
X	DE 216 642 C (BAYER) 26 November 1909 (1909-11-26) page 1, line 30 -page 3, line 8	7
X	H. FUHRER, ET AL.: "A new ring closure reaction of 2-phenoxyphenols and 3-(phenoxy)pyridines. Synthesis of halogenated 10-methylphenoxines and 10-methyl'1,4!benzoxazino'3,2-b!pyridines" JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY, vol. 16, no. 6, September 1979 (1979-09), pages 1121-1134, XP002190765 Heterocorporation, Provo, US ISSN: 0022-152X table 4	7
X	US 3 914 418 A (A.A. PATCHETT, ET AL.) 21 October 1975 (1975-10-21) column 8 -column 9; example 1A	7
X	DE 21 36 828 A (HOECHST) 8 February 1973 (1973-02-08) page 13 -page 17	7

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/10564

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9837061	A	27-08-1998	DE 19740785 A1	27-08-1998
			AU 735137 B2	05-07-2001
			AU 6396598 A	09-09-1998
			BG 103646 A	29-02-2000
			BR 9807848 A	21-03-2000
			CN 1253545 T	17-05-2000
			CZ 9902979 A3	15-12-1999
			WO 9837061 A1	27-08-1998
			EP 0966436 A1	29-12-1999
			JP 2001515470 T	18-09-2001
			NO 994014 A	12-10-1999
			PL 335194 A1	10-04-2000
			TR 9902012 T2	21-01-2000
			US 6262112 B1	17-07-2001
			ZA 9801419 A	24-08-1998
			HU 0001111 A2	28-08-2000
DE 216642	C		NONE	
US 3914418	A	21-10-1975	NONE	
DE 2136828	A	08-02-1973	DE 2136828 A1	08-02-1973
			AT 325024 B	25-09-1975
			AU 466616 B	06-11-1975
			AU 4483872 A	24-01-1974
			BE 786644 A1	24-01-1973
			CA 990733 A1	08-06-1976
			CH 579017 A5	31-08-1976
			CS 167998 B2	28-05-1976
			DD 106028 A5	20-05-1974
			DK 143271 B	03-08-1981
			EG 10760 A	31-05-1977
			ES 404953 A1	01-07-1975
			FI 55171 B	28-02-1979
			FR 2147138 A1	09-03-1973
			GB 1402446 A	06-08-1975
			HU 164063 B	28-12-1973
			IE 36578 B1	08-12-1976
			IE 36578 L	23-01-1973
			IL 39944 A	30-07-1976
			JP 58020949 B	26-04-1983
			KR 7800547 A	08-11-1978
			KR 7800549 A	08-11-1978
			KR 7800548 A	08-11-1978
			NL 7209182 A ,C	25-01-1973
			NO 133374 B	16-05-1978
			PH 9823 A	26-03-1976
			SE 398229 B	12-12-1977
			US 4301295 A	17-11-1981
			US 4391995 A	05-07-1983
			US 4238626 A	09-12-1980
			YU 189572 A	13-11-1981
			ZA 7205057 A	25-04-1973

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/10564

A. KLASSTIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07C309/65 C07C311/08 C07C311/09 A61K31/18 A61K31/255
A61P25/28

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07C A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

BEILSTEIN Data, EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 98 37061 A (BAYER) 27. August 1998 (1998-08-27) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument ---	1-11
X	E.S. BLAKE: "Synthesis and properties of some m-bis'm-(perfluoroalkyl)phenoxybenzenes" INDUSTRIAL AND ENGINEERING CHEMISTRY, PRODUCT RESEARCH AND DEVELOPMENT, Bd. 7, Nr. 2, 1968, Seiten 101-107, XP002190764 American Chemical Society, Washington, DC, US ISSN: 0196-4305 Tabelle VI --- -/-	7

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

G Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

19. Februar 2002

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

08/03/2002

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2260 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Beauftragter

English, R

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

PCT/EP 01/10564

C(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beir. Anspruch Nr.
X	J. VON SCHRAMM, ET AL.: "Nucleophile aromatische Substitution mit Aminophenolaten" LIEBIGS ANNALEN DER CHEMIE, Bd. 740, 1970, Seiten 169-179, XP000929254 Verlag Chemie, Weinheim, DE ISSN: 0170-2041 Tabelle 1	7
X	F.J. MCEVOY, ET AL.: "2-Trifluoromethoxy-benz'b,e!'1,4!diazepine and 2-trifluoromethoxydibenz'b,f!'1,4!oxazepine derivatives" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, Bd. 13, Nr. 3, März 1970 (1970-03), Seiten 295-297, XP000999698 American Chemical Society, Washington, DC, US ISSN: 0022-2623 Verbindung 8	7
X	DE 216 642 C (BAYER) 26. November 1909 (1909-11-26) Seite 1, Zeile 30 -Seite 3, Zeile 8	7
X	H. FUHRER, ET AL.: "A new ring closure reaction of 2-phenoxyphenols and 3-(phenoxy)pyridines. Synthesis of halogenated 10-methylphenoxines and 10-methyl'1,4!benzoxazino'3,2-b!pyridines" JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY, Bd. 16, Nr. 6, September 1979 (1979-09), Seiten 1121-1134, XP002190765 Heterocorporation, Provo, US ISSN: 0022-152X Tabelle 4	7
X	US 3 914 418 A (A.A. PATCHETT, ET AL.) 21. Oktober 1975 (1975-10-21) Spalte 8 -Spalte 9; Beispiel 1A	7
X	DE 21 36 828 A (HOECHST) 8. Februar 1973 (1973-02-08) Seite 13 -Seite 17	7

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Ansprüche Nr.: 7 (teilweise)

Die Recherche ergab in ihrer Anfangsphase eine sehr große Zahl neuheitsschädlicher Dokumente. Diese Zahl ist so groß, daß sich unmöglich feststellen lässt, für was in der Gesamtheit der Patentansprüche eventuell nach zu Recht Schutz begehrt werden könnte (Art. 6 PCT).

Aus diesen Gründen erscheint die Durchführung einer sinnvollen Recherche und/oder die Erstellung eines vollständigen Recherchenberichtes bezüglich des gesamten Umfangs des/der obengenannten Patentanspruches/Patentansprüche unmöglich. Die durchgeführte Recherche und der Recherchenbericht für diese Ansprüche kann nur vollständig gelten für die Verbindung, die in die Beispiele XIV-XXVII beschrieben sind.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.